



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월20일

(11) 등록번호 10-2769578

(24) 등록일자 2025년02월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/46 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/465 (2013.01)
A61P 19/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7008213
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월22일
 심사청구일자 2021년08월18일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월20일
- (65) 공개번호 10-2020-0044064
- (43) 공개일자 2020년04월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/056346
- (87) 국제공개번호 WO 2019/038685
 국제공개일자 2019년02월28일
- (30) 우선권주장
 62/549,732 2017년08월24일 미국(US)
 17306720.8 2017년12월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020120081077 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
사노피
 프랑스 75017 파리 아브뉴 드 라 그랑 아르메 46
- (72) 발명자
샤이트-푸가, 아나 크리스티나
 프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54 디파르트먼트
 브레베트 사노피 내
- (74) 대리인
양영준, 임근실

전체 청구항 수 : 총 32 항

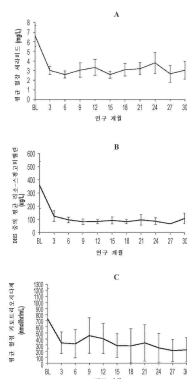
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 **산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에서의 비정상적 골병태의 치료**

(57) 요약

본 발명은 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에서의 비정상적 골병태, 예컨대 낮은 골밀도, 높은 골수부담 및 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에 존재하는 다른 골격 이상을 치료하는 데 인간 스펅고미엘린분해효소(예를 들어, 올리푸다제 알파)를 이용하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 19/10 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(acid sphingomyelinase deficiency: ASMD)이 있는 환자에서 비정상적 골병태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(recombinant human acid sphingomyelinase: rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하는 단계,

상기 환자의 골 지표(bone indicator)를 측정하는 단계, 및

상기 환자의 상기 골 지표와, 상기 투여 단계 전의 상기 환자의 기준 골 지표를 비교하는 단계로서, 상기 환자의 골 지표는 복수 용량의 rhASM 후에 개선되거나 또는 악화되지 않는 것인 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 골 지표는 골밀도(bone mineral density: BMD)인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 골 지표는 골수부담(bone marrow burden: BMB)인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 골 지표는 골성숙인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 골 지표는 선형 성장인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비정상적 골병태는 골감소증 또는 골다공증인 약제학적 조성물.

청구항 7

골수부담(BMB) 감소가 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 BMB를 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

상기 환자의 BMB를 결정하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 BMB를 감소시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

골밀도(BMD) 개선이 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 BMD를 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

상기 환자의 BMD를 결정하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 BMD를 개선시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

골수부담(BMB) 감소가 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 BMB를 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

비스포스포네이트 요법을 받지 않은 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증이 있는 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 BMB를 감소시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

골밀도(BMD) 개선이 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 BMD를 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

비스포스포네이트 요법을 받지 않은 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증이 있는 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 BMD를 개선시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

골성숙 개선이 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자에서 골성숙을 개선시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

골성숙의 개선을 위해 ASMD 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 골성숙을 개선시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

삶의 질의 개선 또는 유지가 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자에서 삶의 질을 개선 또는 유지시키는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

삶의 질 개선을 위해 ASMD 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 상기 환자의 삶의 질을 개선 또는 유지시키는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

골감소증의 치료가 필요한 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자에서 골감소증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

골감소증의 치료를 위해 ASMD 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

골다공증의 치료가 필요한 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 골다공증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 포함하는 약제학적 조성물이며,

상기 방법은

골다공증의 치료를 위해 ASMD 환자를 선택하는 단계, 및

상기 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하는 단계

를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수 용량은 상기 환자에게 6 내지 30개월의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 B형 니만-픽병을 가진 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 A/B형 니만-픽병을 가진 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 성인 환자인 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 소아 환자인 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 초회 2회 이상의 용량은 상승적 용량이고, 연속적으로 증가되는 양으로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 상승적 용량 후의 용량은 유지 용량이고, 마지막 상승적 용량과 동일하거나 또는 더 적은 양으로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 초회 용량은 0.1 mg/kg의 양이고, 상기 환자는 소아 환자인 약제학적 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 초회 용량은 0.1 mg/kg의 양이고, 상기 환자는 성인 환자인 약제학적 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 가장 높은 유지 용량은 0.3 mg/kg 내지 3 mg/kg의 양인 약제학적 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 가장 높은 유지 용량은 1 mg/kg의 양인 약제학적 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 가장 높은 유지 용량은 2 mg/kg의 양인 약제학적 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, 가장 높은 유지 용량은 3 mg/kg의 양인 약제학적 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, 가장 높은 유지 용량은 상기 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량인 약제학적 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 상기 상승 용량은 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 순서로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수 용량은 매 2주 간격으로 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복수 용량은 정맥내 주사를 통해 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제5항 및 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rhASM는 올리푸다제 알파(olipudase alfa)인 약제학적 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 8월 24일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/549,732호; 및 2017년 12월 7일자로 출원된 유럽 특허 출원 제17306720.8호로부터의 우선권을 주장한다. 두 우선권 출원의 개시내용은 이들의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003]

서열목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열목록을 포함하며, 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다. 2018년 8월 10일에 생성된 상기 ASCII 사본은 명칭이 022548_W0047_SL.txt이며, 용량이 21,687 바이트이다.

[0005]

본 발명의 기술분야

[0006]

본 출원은 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(acid sphingomyelinase deficiency: ASMD) 환자에서의 비정상적 골병태를 치료함에 있어서 인간 산성 스펡고미엘린분해효소의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007]

산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(ASMD)은 생명을 위협하는 희귀한 리소좀 저장 장애이다. 이는 리소좀 효소 산성 스펡고미엘린분해효소(ASM)를 암호화하는 SMPD1 유전자에서의 돌연변이로부터 초래되는 상염색체 열성 유전 질환이다(Schuchman et al., *Mol. Genet. Metab.* 120(1-2):27-33(2017)). ASMD 환자는 스펡고미엘린을 대사할 수 없는데, 그 결과 다양한 기관에서 리소좀에 축적되어, 심각한 경우에 내장 질환 및 신경퇴행을 야기한다. ASMD 환자는 비장, 간, 폐 및 골수에 콜레스테롤 및 다른 지질이 증가되었다.

[0008]

가장 중증의 질환 표현형인 영아 신경내장 ASMD(역사적으로 A형 니만-픽병 또는 NPD A로서 알려짐)는 조기-개시 및 급성 신경병증 형태를 특징으로 하며, 부전을 초래하여 간비종대, 및 빠르게 진행되는 신경퇴행을 확장시킨다. 환자는 유아일 때 사망한다(McGovern et al., *Neurology* 66(2):228-232 (2006)). 만성 내장 ASMD(NPD B) 및 만성 신경내장 ASMD(NPD A/B) 환자는 영아로부터 성인기까지 다양하게 개시된다(Wasserstein et al., *Pediatrics* 114(6):e672-677 (2004); Wasserstein et al., *J. Pediatr.* 149(4):554-559 (2006)). NPD B 환자는 보통 아동기에, 전형적으로 2세 이후에 진단된다. 대부분의 NPD B 환자는 성인기까지 생존한다. NPD A/B 환자는 신경퇴행성 질환으로서 진행될 수 있는 아동기 신경학적 증상의 징후가 있는 중간 형태를 갖는 것으로 분류된다.

[0009]

간, 폐 및 혈액학적 질환으로부터의 이환율은 만성 ASMD를 가진 환자 모두에서 발생하며, 간비종대, 간 기능장애, 침윤성 폐 질환 및 혈소판 감소증을 포함한다(McGovern et al., *Genet. Med.* 15(8):618-623 (2013); McGovern et al., *Orphanet J. Rare Dis.* 12(1):41 (2017)). 아동기 동안의 성장 제한 및 골장애, 예컨대 낮은 골밀도는 또한 만성 ASMD의 통상적인 특징이다(Wasserstein et al., *J. Pediatr.* 142(4):424-428 (2003)). 폐 및 간질환은 이들 환자에서의 주된 사망 원인이다(McGovern et al., *Pediatrics* 122(2):e341-349 (2008); Cassiman et al., *Mol. Genet. Metab.* 118(3):206-213 (2016)).

[0010]

ASMD의 높은 이환율 및 사망률 때문에, 이 유전 질환의 효과적인 치료에 대한 긴급한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0011]

본 발명은 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(recombinant human acid sphingomyelinase: rhASM)를 투여하는 단계, 환자의 골 지표(bone indicator)를 측정하는 단계, 및 상기 투여 단계 전의 환자의 기준 골 지표와 상기 환자의 상기 골 지표를 비교하는 상기 단계를 포함하는, 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자에서의 비정상적 골병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 때 상기 환자의 골 지표는 복수 용량의 rhASM 후에 개선되거나 또는 악화되지 않는다. 일부 실시형태에서, 골 지표는 골밀도(bone mineral density: BMD)이되, BMD는 복수 용량의 rhASM 후에 개선(예를 들어, 증가)되거나 또는 악화되지 않는다. 일부 실시형태에서, 골 지표는 골수부담(bone marrow burden: BMB)이되, 상기 BMB는 복수 용량의 rhASM 후에 감소되거나 또는 증가되지 않는다. 일부 실시형태에서, 골 지표는 골격 발달(예를 들어, 골성숙 및/또는 선형 성장)이되, 골격 발달은 복수 용량의 rhASM 후에 개선된다. 특정 실시형태에서, 비정상적 골병태는 골감소증 또는 골다공증이다.

[0012]

본 발명은 또한 환자의 골수부담(BMB)을 결정하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여, 환자의 BMB를 감소시키는 단계를 포함하는, BMB 감소가 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 BMB를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0013]

본 발명은 또한 환자의 골밀도(BMD)를 결정하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펡고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여, 환자의 BMD를 개선하는 단계를 포함하는, BMD 개선이 필요한 산성 스펡고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 골밀도를 개선시키는 방법을 제공한다.

- [0014] 본 발명은 또한 비스포스포네이트 요법을 받지 않은 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여, 환자의 골수부담(BMB)를 감소시키는 단계를 포함하는, BMB 감소가 필요한 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 골수부담을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 비스포스포네이트 요법을 받지 않은 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여, 환자의 골밀도(BMD)를 개선시키는 단계를 포함하는, BMD 개선(예컨대, 증가)이 필요한 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자에서 골밀도를 개선시키는 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 골격 발달의 개선을 위해 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여 환자에서의 골격 발달을 개선시키는 단계를 포함하는, 골격 발달(예를 들어, 골성숙 및/또는 선형 성장)의 개선이 필요한 ASMD 환자에서 이를 개선시키는 방법을 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 삶의 질 개선을 위해 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하여, 환자의 삶의 질을 개선 또는 유지시키는 단계를 포함하는, 삶의 질 개선 또는 유지가 필요한 ASMD 환자에서 이를 개선 또는 유지시키는 방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 골감소증의 치료를 위해 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증(ASMD) 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하는 단계를 포함하는, 골감소증의 치료가 필요한 ASMD 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명은 또한 골다공증의 치료를 위해 산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증 환자를 선택하는 단계, 및 환자에게 복수 용량의 재조합 인간 산성 스펅고미엘린분해효소(rhASM)를 투여하는 단계를 포함하는, 골다공증의 치료가 필요한 ASMD 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0020] 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에서, 복수 용량은 환자에게 6 내지 30개월의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 따라서 복수 용량의 rhASM의 열거된 효과는 상기 기간에 얻어진다.
- [0021] 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에서, 환자는, 예를 들어, 만성 내장 ASMD(B형 니만-픽병) 또는 만성 신경 내장 ASMD(NPD A/B)를 가질 수 있다. 환자는 성인 또는 소아 환자일 수 있다.
- [0022] 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에서, rhASM의 초회 2회 이상의 용량은 상승적 용량이고, 연속적으로 증가되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상승적 용량 후의 용량은 유지 용량(예를 들어, 가장 높은 유지 용량으로 시작될 수 있음)이고 마지막 상승 용량과 동일하거나 또는 더 적은 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 가장 높은 유지 용량은 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량이다. 초회 용량은 성인 또는 소아 환자에 대해, 예를 들어, 0.1 mg/kg일 수 있다. 가장 높은 유지 용량은, 예를 들어, 0.3 mg/kg 내지 3 mg/kg(예를 들어, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg), 예컨대, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 또는 3 mg/kg의 양일 수 있다. 유지 용량은, 예를 들어, 0.1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 또는 0.3 mg/kg 내지 3 mg/kg, 예컨대, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 3 mg/kg의 양일 수 있다. 특정 실시형태에서, 상승적 용량은 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 순서로 투여될 수 있다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에서 복수 용량은 매 2주 간격으로 투여된다. 복수 용량의 투여는, 예를 들어, 정맥내 주사를 통할 수 있다.
- [0024] 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에서, rhASM은 올리푸다제 알파(olipudase alfa)(서열번호 2)일 수 있다.
- [0025] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에 사용할 의약의 제조를 위한 재조합 인간 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)의 용도를 제공할 뿐만 아니라, 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에 사용할 재조합 인간 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)을 제공한다.
- [0026] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 치료 방법에 사용할 재조합 인간 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)을 포함하는 제조 물품(예를 들어, 키트)을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0027]

도 1의 A 내지 C는 올리푸다제 알파에 의한 30개월의 치료 동안에 세라미드(A), 리소-스핑고미엘린(B) 및 키토트리오시다제(C) 활성의 변화를 요약하는 그래프이다. 혈장 세라미드에 대한 정상 범위는 1.8 내지 6.5 mg/ℓ였다. 건조 혈반 내 리소-스핑고미엘린에 대한 정상의 상한은 69 μg/ℓ 미만이었으며, 정상 키토트리오시다제 혈청 수준은 181 nmol/hr/ml 이하였다(주의: 활성은 키토트리오시다제 삭제 돌연변이에 대해 이형접합인 2명의 환자에 대해 수정되지 않음).

도 2의 A 및 B는 간 및 비장 용적(A) 및 폐질환(B)에 대한 올리푸다제 알파의 효과를 요약하는 그래프이다. 도 2의 A: 간 및 비장 용적을 단면의 자기 공명 영상을 통합함으로써 계산하였고, 정상 다중도(multiples of normal: MN)로서 표현하였으며, 여기서 정상 비장 용적(L)은 체중의 0.2%인 것으로 추정되고, 정상 간 용적(L)은 체중의 2.5%인 것으로 추정된다. 도 2의 B: 폐질환. 남성 및 여성 환자에 대해 관찰된 값을 이용하여 기준에서와 치료 동안에 헤모글로빈(Hb)에 대해 조절된, 환자에 따라 예측되는 DLco 백분율을 계산하였다(Crapo et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 123(2):185-189 (1981); Macintyre et al., *Eur. Respir. J.* 26(4):720-735 (2005)). 중증도: 80% = 정상의 하한; 60% 초과 내지 79% = 경증 감소; 40% 내지 60% = 중등증 감소; 40% 미만 = 중증 감소. 기준에서와 올리푸다제 알파에 의한 치료 동안의 침윤성 폐질환의 HRCT 평가는 4점 시스템 상에서 점수화한 젓빛 유리 외관(ground glass appearance: GGA), 간질성 폐질환(interstitial lung disease: ILD) 및 망상결절 밀도(reticulo-nodular density: RD)를 포함하였다, 여기서, 0 = 간질성 폐질환 없음; 1 = 경증(폐 용적의 1 내지 25%에 영향을 미침); 2 = 중등증(폐 용적의 26 내지 50%에 영향을 미침); 3 = 중증(폐 용적의 51 내지 100%에 영향을 미침).

도 3의 A 및 B는 골수부담에 대한 올리푸다제 알파의 효과를 도시하는 사진이다. 도 3의 A(대퇴골): 환자 2(여성, 기준 시 32세)의 관상 대퇴에서의 골수 부담 변화. T1-가중치 부여(A) 및 T2-가중치 부여(B) 이미지에서 선별 시 근위 골단 골수 저장도는 30개월 치료 후 감소된 양 및 약간의 저장도 골간 골수와 비교된다(T1-가중치 부여, C 및 T2-가중치 부여, D). 완전한 수직 축적 바, 20 cm. 도 3의 B(척추): 환자 2의 시상 요추에서의 골수 부담. 선별 시, 비질환 추간관의 T1-가중치 부여된 등강도(A) 및 영치알 지방의 T2-가중치 부여된 고강도 신호 강도(B)에 의해 골수의 확산 침윤이 관찰된다. 30개월의 치료 후에, 골수의 침윤은 변화되지 않은 채로 남아있는 반면(T1-가중치 부여, C), 영치알 지방은 약간 고강도에 대해 개선된다(T2-가중치 부여, D). 완전한 수직 축적 바, 20 cm.

도 4의 A 내지 D는 기준에서와 올리푸다제 알파에 의한 치료(30개월) 동안의 공복 지질 파라미터를 도시한 그래프이다. 총 콜레스테롤(A), 트리글리세리드(B), HDL 콜레스테롤(C) 및 LDL 콜레스테롤(D)의 평균(SD) 주입 전 공복 수준을 나타내었다. 총 콜레스테롤 정상 범위: US < 5.18 mmol/ℓ; UK 0 내지 3.9 mmol/ℓ. HDL-C 정상 범위: US 남성 >0.777; US 여성 >0.9065 mmol/ℓ; UK >1.2 mmol/ℓ. LDL-C 정상 범위: US <3.3411 mmol/ℓ; UK 0 내지 2 mmol/ℓ. 트리글리세리드 정상 범위:<1.7 mmol/ℓ.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028]

본 발명은 ASM 효소 대체 요법(ERT)이 골밀도 증가 및 골수부담 감소를 비롯하여, ASMD 환자에서의 비정상적 골병태를 완화시킨다는 발견에 기반한다. 이 개선은 6 내지 30개월의 요법과 같이 짧은 기간 내에 알 수 있다. ASM ERT가 낮은 골밀도를 비롯한 ASMD의 증상 모두를 반전시키는지 여부, 및 만약에 그렇다면, 증상의 반전을 달성하기 위해서는 요법을 얼마나 오래 취할 것인지가 분명하지 않았기 때문에 이 발견은 예상치 못한 것이었다. 다른 지질 저장 장애에서, ERT 단독은 골밀도 개선이 매우 느리다. 예를 들어, 다른 유전적 지질 저장 장애인 고체병에서, ERT에 의한 치료에 대한 환자의 반응은 GD의 혈액학적 양상 및 내장 양상에 대해서보다 골밀도(BMD)에 대해 더 느리다. 환자의 BMD를 정상 수준으로 회복시키기 위해 8년의 ERT(이미글루세라제)가 필요하다는 것이 연구로 나타났다(Wenstrup et al., *J Bone Miner Res.* 22(1):119-26 (2007)). 또한 ASM ERT에서는 비스포스포네이트가 ASM 활성을 방해하기 때문에 ASMD 환자가 낮은 BMD에 대해 표준치료 의약품인 비스포스포네이트를 취할 수 없으므로, 본 발명의 발견에 의미가 있다.

[0029]

따라서, 본 발명은 ASM ERT를 이용함으로써 ASMD 환자에서의 비정상적 골병태를 치료하는 방법을 제공한다. ASMD는 골수 세포, 특히 단핵구-대식세포 계통의 전구체 세포에서의 스팅고미엘린 축적을 야기한다. 이들 세포는 울혈이 생기게 하고 골수에 가워져서, 골수 침윤 및 높은 골수부담(BMB)을 야기한다. ASMD 환자는 또한 (중증 뼈) 만성 염증이 있다. ASMD에서의 골질환은 골대사 및 구조에 유해한 영향을 미친다. 환자는 성장 지연, 성장 지체, 성숙 지연, 뼈 통증 및 골절을 비롯한 다수의 증상을 앓고 있다. 실제로, ASMD는 요추 골밀도(BMD) Z-스코어와 반비례하고(Wasserstein et al. *J. Inherit. Metab. Dis.* 36(1):123-7 (2013)) 골격계에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 비정상적 골병태 또는 골질환은 ASMD와 관련된 임의

의 뼈 문제 및 그로부터의 징후, 예컨대, 높은 골수부담, 낮은 골밀도, 골감소증, 골다공증, 지연된 골격발달 (예를 들어, 지연된 뼈 연령(성숙) 및 지연된 선형 성장), 증가된 장애, 뼈 통증, 감소된 이동성, 골괴사증 및 골절의 증가된 위험을 지칭한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 ASMD 환자에서 치료되는 비정상적 골병태는 골감소증 또는 골다공증이다. 일부 실시형태에서, 환자는 성인이다(예를 들어, 65세 이상인 노인병 환자를 비롯한, 18세 이상의 환자). 다른 실시형태에서, 환자는 소아 환자이다(18세 미만인 환자, 예를 들어, 신생아 내지 6세이거나, 6 내지 12세이거나, 12 내지 18세인 환자). 일부 실시형태에서, 환자는 A형 니만-픽병, B형 니만-픽병, 또는 A/B형 니만-픽병을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 만성 내장 ASMD(NPD B)를 가진 성인 환자를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 만성 내장 ASMD(NPD B)를 가진 소아 환자를 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 ASMD의 비신경학적 징후가 있는 성인 및 소아 환자를 치료하기 위해 사용된다.

[0031] 골병태의 평가

[0032] 대상체에서의 골병태는 본 명세서에서 다양한 방법을 이용하여 총괄적으로 "골지표"로서 지칭되는 뼈 파라미터를 분석함으로써 평가될 수 있다. 골지표는, 예를 들어, 골밀도(BMD), 골수부담(BMB), 뼈 연령, 선형 성장, 및 특정 골 생체지표의 상태를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비정상적 골병태는 뼈 영상화, 예컨대, X-선 영상화 및 자기 공명 영상화(MRI)에 의해 평가될 수 있다. 본 발명의 조성물에 의한 치료 전에, 치료 동안에, 치료 후에 환자에서의 골병태의 지표로서 골밀도(BMD) 및 골수부담(BMB)을 평가하기 위해 다양한 시점에, 예를 들어, 대퇴골 및 요추로부터 뼈 스캔 영상을 얻을 수 있다. 특정 실시형태에서, 영상은 DXA(이중-에너지 X-선 흡광 광도 정량법) 또는 MRI를 이용하여 얻어진다. 일부 실시형태에서, 골스캔 영상은 대략 매주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년마다 얻을 수 있고, 본 발명의 치료 전에 얻은 기준 영상과 비교된다. 특정 실시형태에서, 골스캔 영상은 대략 6개월마다 또는 매년 얻을 수 있다.

[0033] BMD는 T- 및 Z- 스코어를 이용하여 각각의 환자에 대해 계산될 수 있다. T-스코어는 환자의 골밀도를 동일한 성별의 건강한 사람의 골밀도에 비교하여 순위를 매긴다. Z-스코어는 환자의 골밀도를 동일한 연령, 성별, 체중 및 인종의 건강한 사람의 골밀도에 비교하여 순위를 매긴다.

[0034] 일련의 MRI 스캔으로부터, BMB는 BMB 스코어링 시스템을 이용하여 평가될 수 있는데, 이는 골수 신호 강도 스코어링 시스템에 따라서 총 스코어 16점에 대해 요추 및 대퇴골(대퇴골 스코어는 좌측 및 우측 대퇴골로부터의 평균임)에 대해 각각 가능한 8점 중에서 범주 스코어를 제공한다. 골수 신호 강도 스코어링 시스템은, 예를 들어, 다음과 같은 문헌에 기재되어 있다[Hangartner et al., *Skeletal Radiol.* 37(3): 185-188 (2008); Robertson et al., *AJM Am J Roentgenol.* 188(6): 1521-1528 (2007)]; 및 문헌[Maas et al., *Radiology* 229(2): 554-561 (2003)](이들 모두는 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨).

[0035] 다른 실시형태에서, 골 생체지표는 대상체의 골병태를 평가하기 위해 분석될 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "골 생체지표"는 골형성 및 재흡수와 연관된 생체지표를 지칭한다. 예를 들어, 골 생체지표, 예컨대, 혈청 골-특이적 알칼리성 포스파타제(ALP) 및 C-텔로펩티드는 환자로부터 수집된 샘플에서 분석될 수 있다. 적극적 뼈 형성에 대한 마커인 골-특이적 ALP 및 뼈 재흡수의 지표인 C-텔로펩티드는 골병태의 지표로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 다른 지질 저장 장애인 고체병에서, C-텔로펩티드 혈청 농도는 감소된다. 일부 실시형태에서, 골 생체지표는 대략 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개월마다, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5년마다 분석될 수 있고, 본 발명의 치료 전에 얻은 기준 수준과 비교된다. 특정 실시형태에서, 골 생체지표는 3 또는 6개월마다 분석될 수 있다.

[0036] ASMD를 가진 대부분의 아동은 성장이 지연되었다. ASMD 소아 환자에서의 신장 및 체중에 대한 Z 스코어는 ASMD에 의해 영향받지 않은 아동에서보다 종종 더 낮다. ASMD 소아 환자에서, 추가적인 골 지표, 예컨대, 골연령(예를 들어, 손의 X-선에 의해 결정된 바와 같음) 및 선형 성장을 분석하여 골 성장 또는 골격 발달을 평가할 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 환자의 손, 손가락 및 손목의 영상을 수집하기 위해 손의 X-선이 수행될 수 있다. 골연령(성숙)은 문헌[Greulich & Pyle Atlas (1959)]을 이용하여 X-선으로부터 계산될 수 있다. 신장 Z-스코어에 의해 측정되는 바와 같은 선형 성장은 소아 환자에서의 성장을 평가하기 위한 다른 골 지표이다.

[0037] 비정상적 골병태의 ASM에 의한 치료

[0038] 비정상적 골병태를 가진 환자, 예컨대, ASMD 환자는 ASM ERT로 치료될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와

같은, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 생물학적 장애 또는 병태 및/또는 그의 수반하는 증상 중 적어도 하나의 개시 또는 악화(즉, 진행)를 완화시키거나, 없애거나, 예방하거나, 지연시키는 방법을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 질환, 장애 또는 병태를 "완화시키는" 것은 질환, 장애 또는 병태 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0039]

일부 실시형태에서, ASM ERT에 사용되는 ASM은 인간 ASM, 예를 들어, 재조합 인간 ASM(rhASM)일 수 있다. 재조합 ASM은 원핵 또는 진핵 숙주 세포, 예컨대, 포유류 숙주 세포(예를 들어, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포)에서 재조합 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 특정 실시형태에서, rhASM은 올리푸다제 알파, 즉, CHO 세포에서 생성된 인간 ASM(EC-3.1.4.12)의 당형태 알파이다. 성숙 올리푸다제 알파는 천연 인간 단백질의 효소 및 리소좀 표적화 활성을 보유하는 570개 아미노산의 폴리펩티드이다. 리더 서열(잔기 1 내지 57)을 포함하는 올리푸다제 알파의 아미노산 서열을 이하에 나타내며, 여기서 리더 서열은 이탤릭체이면서 볼드체이다. 성숙 올리푸다제 알파 서열(다음 서열의 잔기 58 내지 627에 걸쳐있는 서열번호 2)은 리더 서열을 갖지 않는다.

MARYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLALALA LALALSDSRV
LWAPAEAHPL SPQGHPARLH RIVPRLRDVF GWGNLTCPIC KGLFTAINLG
 LKKEPNVARV GSAVAILCNL LKIAPPAVCQ SIVHLFEDDM VEVWRRSVLS
 PSEACGLLLG STCGHWDIFS SWNISLPTVP KPPPKPPSP APGAPVSRIL
 FLTDLHWDHD YLEGTDPDCA DPLCCRRGSG LPPASRPGAG YWGEYSKCDL
 PLRTLESLLS GLGPAGPFDM VYWTGDIPAH DVWHQTRQDQ LRALTTVTAL
 VRKFLGPVPV YPAVGNHST PVNSFPPPI EGNHSSRWLY EAMAKAWEPW
 LPAAELRTLRL IGGFYALSPY PGLRLISLNM NFCSRENFWL LINSTDPAGQ
 LQWLVLGELQA AEDRGDKVHI IGHIPPGHCL KSWSWNYRI VARYENTLAA
 QFFGHTHVDE FEVFYDEETL SRPLAVAF LA PSATTYIGLN PGYRVYQIDG
 NYSGSSHVVL DHETYILNLT QANIPGAIPH WQLLYRARET YGLPNTLPTA
 WHNLVYRMRG DMQLFQTFWF LYHKGHPPE PCGTPCRLAT LCAQLSARAD
 SPALCRHLMP DGSLEPAQSL WPRPLFC (서열번호 1)

[0040]

[0041]

일부 실시형태에서, ASM은 올리푸다제 알파와 아미노산 서열이 99%, 98%, 97%, 96% 또는 95% 동일하다. 예를 들어, 본 발명에서 유용한 ASM은 미국 특허 제6,541,218에 나타내는 ASM 서열을 가지며, 이의 개시내용이 본 명세서에 전문이 포함된다. 해당 서열을 이하에 나타내며, 리더 서열은 이탤릭체이면서 볼드체이고, 성숙 단백질은 리더 서열을 갖지 않는다:

MPRYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLVLALA LALALALSDS
RVLWAPAEAH PLSPQGHPAR LHRIVPRLRD VFGWGNLTCP ICKGLFTAIN
 LGLKKEPNVA RVGSVAIKLC NLLKIAPPAV CQSIVHLFED DMVEVWRRSV
 LSPSEACGLL LGSTCGHWDI FSSWNISLPT VPKPPPKPPS PPAPGAPVSR
 ILFLTDLHWD HDYLEGTDPD CADPLCCRRG SGLPPASRPG AGYWGEYSKC
 DLPLRTLES LSGLGAPGPF DMVYWTGDIP AHDVWHQTRQ DQLRALTTVT
 ALVRKFLGPV PVYPAVGNHE SIPVNSFPPP FIEGNHSSRW LYEAMAKAWE
 PWLPAAELRT LRIGGFYALS PYPGLRLISL NMNFCSRENF WLLINSTDPA
 GQLQWLVLGEL QAAEDRGDKV HIIGHIPPGH CLKSWSWNY RIVARYENTL
 AAQFFGHTHV DEFVFYDEE TLSRPLAVAF LAPSATTYIG LNPGRVYQI
 DGNYSRSSHV VLDHETYILN LTQANIPGAI PHWQLLYRAR ETYGLPNTLP
 TAWHNLVYRM RGDMQLFQTF WFLYHKGHP SEPCGTPCRL ATLCALQSAR
 ADSPALCRHL MPDGSLEPAQ SLWPRPLFC (서열번호 3)

[0042]

[0043]

본 발명에서 유용한 ASM은 또한 UNIPROT 데이터베이스에 서열 P17405-1로서 개시된 인간 ASM, 또는 이의 다형체 변이체와 아미노산 서열이 동일할 수 있다. P17405-1 서열을 이하에 나타내며, 리더 서열은 이탤릭체이면서 볼드체이고, 성숙 단백질은 리더 서열을 갖지 않는다:

MPRYGASLRQ SCPRSGREQG QDGTAGAPGL LWMGLVLALA LALALALSDS
 RVLWAPAEAH PLSPQGHPAR LHRIVPRLRD VFGWGNLTCP ICKGLFTAIN
 LGLKKEPNVA RVGSAIKLC NLLKIAPPAV CQSIVHLFED DMVEVWRRSV
 LSPSEACGLL LGSTCGHWDI FSSWNISLPT VPKPPPKPPS PPAPGAPVSR
 ILFLTDLHWD HDYLEGTDPD CADPLCCRRG SGLPPASRPG AGYWGEYSKC
 DLPLRTLLESL LSGLGPAGPF DMVYWTGDIP AHDVWHQTRQ DQLRALTTVT
 ALVRKFLGPV PVYPAVGNHE STPVNSFPPP FIEGNHSSRW LYEAMAKAWE
 PWLPAEALRT LRIGGFYALS PYPGLRLISL NMNFCSRENF WLLINSTDPA
 GQLQWLVLGEL QAAEDRGDKV HIIGHIPPGH CLKSWSWNNY RIVARYENTL
 AAQFFGHTHV DEFEVYDEE TLSRPLAVAF LAPSATTYIG LNPGYRVYQI
 DGNYSGSSHV VLDHETYILN LTQANIPGAI PHWQLLYRAR ETYGLPNTLP
 TAWHNLVYRM RGDMLQLFQTF WFLYHKGHPH SEPCGTPCRL ATLCAQLSAR
 ADSPALCRHL MPDGSLEPAQ SLWPRPLFC (서열번호 4)

[0044]

[0045]

올리푸다제 알파 요법에 대한 개념의 증거는 ASM 넉아웃(ASMKO) 마우스 모델에서 입증되었다(예를 들어, 문헌 [Miranda et al., *FASEB* 14 (13):1988-95 (2000); Dhami et al., *Lab. Invest.* 81(7):987-99(2001)] 참조). 해당 연구는 ASMKO 마우스에 대한 올리푸다제의 반복된 정맥내 투여가 내장 기관에서 스핑고미엘린의 용량-의존적 감소를 야기하였다는 것을 나타내었다. 폐에서의 스핑고미엘린 감소가 또한 관찰되었다. ASMKO 연구는 또한 올리푸다제 알파가 고용량으로 주어질 때 독성을 야기할 수 있다는 것을 나타내었다. 그러나, ASMKO 마우스에 다량의 저용량 다음에 고용량이 주어질 때, 올리푸다제 알파는 단일 고용량의 경우 관찰된 독성을 야기하지 않았다.

[0046]

올리푸다제 알파는 비신경학적 ASMD 징후의 치료를 위한 임상 연구에서 사용되었다. 마우스에서의 관찰은 올리푸다제 알파 치료의 안전성 및 약물동태학을 평가하기 위해 1상 연구의 개발로 이어졌으며 이때 올리푸다제 알파의 단일 상승 용량(0.03, 0.1, 0.3, 0.6 및 1.0 mg/kg)을 11명의 환자에서 평가하였다(McGovern et al., *Genet. Med.* 15(8):618-623 (2013) 및 WO 2011/025996; 이의 개시내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다). 해당 연구에서 환자는 세라미드, 빌리루빈 및 고민감도 C-반응성 단백질(hsCRP)을 포함하는 급성기 반응물의 용량-관련 증가를 나타내었다. 초회 용량 독성과 일치되는 전신 증상(constitutional symptom)(통증, 발열, 구역 및 구토)을 수반하는 용량-관련 유해 사건이 또한 보고되었다.

[0047]

26주의 치료 기간 동안의 올리푸다제 알파의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1b상 연구를 5명의 성인 환자에 수행하였다(Wasserstein et al., *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015), 본 명세서에 전문이 참조로 포함됨). 이 연구에서 환자에게 0.1 mg/kg의 초기 용량 다음에 2주마다 단계적으로 증가시켜 3.0 mg/kg의 목표 용량에 도달되는 용량-상승적 방식으로 올리푸다제 알파를 제공하였다. 연구는 단계적 증량 요법이 심각하거나 중증인 부작용 없이 잘 용인되고, 스핑고미엘린 및 이의 분해대사산물의 점진적 디벌킹(debulking)을 초래한다는 것을 나타내었다. 디벌킹은 ASMD로 인해 환자의 내장 기관에 축적된 스핑고미엘린의 제거를 지칭한다. 환자에서 관찰된 개선은 감소된 비장 및 간 용적, 감소된 간질성 폐 질환 스코어, 증가된 폐 기능 및 혈청 키토트리오시다제, CCL18, ACE 및 다른 질환 생체지표의 감소를 포함하였다. 본 발명자들은 이제 이들 환자가 장기간 안전성 및 효능 평가에서 30개월 동안 계속해서 치료되고 모니터링될 때, 지속되는 안전성 프로파일 및 비장 및 간 용적, 폐 질환 스코어, 지질 프로파일 및 ASM 생체지표를 비롯한 임상적으로 적절한 파라미터의 지속되는 개선을 나타낸다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 또한 환자가 골밀도(BMD) 및 골수 부담(BMB)의 현저한 개선을 나타내었다는 것을 예상치 못하게 발견하였다. 이들 데이터는 ASM ERT가 환자의 비정상적 골병태 예컨대, 골감소증 및 골다공증의 악화를 완화시키거나 또는 예방할 수 있다는 것을 입증한다.

[0048]

ASM 투여의 투약량 및 경로

[0049]

본 명세서에 기재된 바와 같은 ASM을 포함하는 약제학적 조성물은 당해 병태(예를 들어, ASMD-연관 비정상적 골병태)의 치료를 위한 치료적 유효량으로, 즉, 목적하는 결과를 달성하는 데 필요한 투약량 및 기간으로 투여될 것이다. 치료적 유효량은 치료 중인 특정 병태, 환자의 연령, 성별 및 체중, 및 효소 대체 요법이 표준-단독 치료로서 또는 1회 이상의 추가적인 치료와 병용하여 투여되는지 여부와 같은 인자에 따라 다를 수 있다. "치료적 유효량"은 치료 중인 장애 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 악화를 일정한 정도로 경감시키거나 또는 예방하는

투여 중인 치료제의 양을 지칭한다. ASM 조성물은 정맥내 주사를 통해 투여될 수 있다.

- [0050] 일부 실시형태에서, 효능은 골밀도 T-스코어(예를 들어, 척추 및/또는 대퇴골 T-스코어)의 개선으로서 표시될 수 있다. 특정 실시형태에서, T-스코어는 적어도 0.5점만큼 개선된다. 일부 실시형태에서, 효능은 골밀도 Z-스코어(예를 들어, 척추 및/또는 대퇴골 Z-스코어)의 개선으로서 표시될 수 있다. 특정 실시형태에서, Z-스코어는 적어도 0.1점만큼 개선된다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 효능은 골질환, 예컨대, 골감소증 또는 골다공증의 진행의 개선, 비악화 또는 지연으로서 표시될 수 있다. 일부 실시형태에서, 효능은 골격 발달, 예컨대, 선형 성장 또는 골 연령(성숙)의 개선에 의해 표시될 수 있다. 특정 실시형태에서, 골격 발달의 개선은 소아 환자의 연구로부터 수집된 데이터에 대해 측정될 수 있다(Wasserstein et al., *J Pediatr* 142(4):424-428 (2003)). 다른 실시형태에서, 골격 발달의 개선은 ASM 요법 전에 각각의 환자의 성장 차트에 대해 측정될 수 있다.
- [0052] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 증가된 용량의 ASM(예를 들어, rhASM 예컨대, 올리푸다제 알파)이 이전에 축적된 스펅고미엘린을 점진적으로 디벨킹되기에 적절한 기간 및 스펅고미엘린 분해대사산물에 의해 야기되는 독성 부작용을 최소화하기에 적절한 기간에 걸쳐 투여되는 단계적 증량 프로토콜을 수반한다. 예를 들어, 치료는 환자에서 축적된 스펅고미엘린의 양을 감소시키기 위해 환자에 대해 ASM의 1회 이상의 초기의 낮은, 비독성 용량의 투여를 수반할 수 있다. 각각의 상승 용량은 이전의 용량으로부터 1주, 2주 또는 3주만큼 분리될 수 있다. 특정 실시형태에서, 상승적 용량은 2주 간격으로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "비독성 용량(들)" 등은 다음 중 1, 2, 3가지 또는 모두를 초래하는 일 없이 ASD 환자에게 투여되는 ASM의 투약량을 지칭한다: (i) 정상적인 일상 기능을 방해하고 추가적인 모니터링, 개입 또는 치료를 필요로 하는 임상 증상으로 정의되는 중등증 또는 중증의 관련 유해사건, 또는 추가적인 모니터링, 치료 또는 연구를 필요로 하는 임상 문제의 절차적 결과 또는 비정상적 실험값. 예를 들어, 문헌[Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model standard terminology v.3.1.1] 참조; (ii) rhASM 용량의 투여 후 1주, 2주 또는 3주 초과 동안 지속되는 1.5 mg/dL, 2 mg/dL, 3 mg/dL 또는 4 mg/dL 초과와 총 빌리루빈 값; (iii) ASM 용량의 투여 24시간, 36시간, 48시간 또는 72시간 후 8.2 µg/dL, 9 µg/dL, 10 µg/dL, 15 µg/dL, 20 µg/dL, 30 µg/dL, 40 µg/dL, 50 µg/dL, 60 µg/dL, 70 µg/dL 또는 80 µg/dL 초과와 혈장 세라미드 농도; 또는 (iv) 급성기 반응. ASM의 "비독성 용량"은, 예를 들어, 사용되는 효소의 안정성, 사용되는 효소의 활성 및/또는 효소의 투여 경로에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 활성이 증가된 변형된 ASM의 투약량은 비변형 ASM 효소의 투약량보다 더 적을 수 있다. 당업자는 효소의 안정성, 효소의 활성 및/또는 효소의 투여 경로에 기반하여 투여되는 효소의 용량을 조절할 수 있다.
- [0053] 특정 기간 후에, 환자에 의해 용인되는 가장 높은 치료적으로 유효한 투약량이 달성될 때까지 ASM의 용량이 상승될 수 있다. 일단 이 투약량이 확인되면, 이는 환자를 치료하기 위한 유지 용량으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 일단 환자의 ASD 상태가 단계적 증량 요법 후에 안정화된다면, 유지 용량은 가장 높은 상승 용량으로부터 감소될 수 있다. 유지 용량은 환자에게 1, 2, 3 또는 4주마다 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 유지 용량은 2주마다 투여된다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "유지 용량"은 목적하는 치료 효과, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것과 같은 하나 이상의 비정상적 골병태의 개선 또는 비악화를 유지하기 위해 ASD 환자에게 투여되는 본 명세서에 기재된 ASM의 투약량을 지칭한다. 구체적 실시형태에서, 유지 용량(들)은 다음의 목적하는 치료적 효과 중 1, 2, 3, 4가지 이상을 유지한다: (i) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, MRI에 의해 평가되는 비장 용적의 감소; (ii) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, 간 샘플의 생화학적 분석 및/또는 조직형태계측 분석에 의해 평가되는 간 스펅고미엘린 수준의 감소; (iii) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, 예측된 최대 작업량 백분율, 산소 소모 및 이산화탄소 생산 최대치를 비롯한 사이클 측력계에 의한 최대 작업량에 의해 평가되는 운동 능력의 증가; (iv) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, 문헌[American Thoracic Society, *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 1202-1218 (1991)]에 기재된 기법, 예컨대, 확산능(DLco), 예를 들어, 폐활량측정법에 의해 측정되는 바와 같은 예측된 노력성 폐활량(FVC)의 백분율, 예를 들어, 폐활량측정 기법, 및 총 폐 능력에 의해 측정되는 바와 같은 1초 이내의 강제호기량(forced expiratory volume within 1 second: FEV1)에 의해 평가되는 바와 같은 폐 기능의 증가; (v) 기관지 폐포 세척(bronchial alveolar lavage: BAL) 스펅고미엘린의 감소; (vi) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, MRI에 의해 평가되는 바와 같은 간 용적의 감소; (vii) 당업계에 공지된 기법, 예를 들어, 고해상도 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔 또는 흉부 X-선에 의해 평가된 바와 같은 폐 외관의 개선; (viii) 예를 들어, 이중 질량분석법에 의해 측정되는 바와 같은 간, 피부, 혈장 및 건조 혈반(DBS) 내 스펅고미엘린 또는 리소-스펙고미엘린 농도의 감소; (ix) ASD의 중증도 및/또는 이와 연관된 증상의 감소 또는 개선; (x) ASD와 연관된

증상의 지속기간의 감소; (xi) ASMD와 연관된 증상 재발의 예방; (xii) 대상체의 입원 감소; (vi) 입원 기간 길이의 감소; (xiii) 대상체의 생존 증가; (xiv) 사망률 감소; (xv) 입원율의 감소; (xvi) ASMD와 연관된 증상 수의 감소; (xvii) ASMD 환자의 무증상 생존의 증가; (xviii) 신경학적 기능(예를 들어, 정신운동 기능, 사회적 반응 등)의 개선; (xix) 예를 들어, BAL 세포 계수 및 프로파일에 의해 측정되는 바와 같은 폐 청소율의 개선; (xx) 키토티리오시다제의 혈청 수준의 감소; (xxi) 케모카인(c-c) 모티프 리간드 18(CCL18)의 혈청 수준의 감소; (xxii) 지질 프로파일(예를 들어, HDL, LDL, 콜레스테롤, 트리글리세리드, 및 총 콜레스테롤:HDL 비)의 개선; (xxiii) 비정상적 골병태의 개선; 및 (xxiv) 예를 들어, 설문지, 예컨대, 간편 피로 점검 설문(Brief Fatigue Inventory: BFI) (Mendoza et al., *Cancer* 85(5):1186-1196 (1999)), 간편 통증 평가-약식 형태(Brief Pain Inventory-Short Form: BPI-SF)(Cleeland C., *Acta Paediatr. Suppl.* 91(439):43-47 (2002)), 또는 소아 삶의 질(PedsQL) 설문지(Varmi et al., *Medical Care* 39(8):800-812 (2001)), 또는 PedsQL 다차원 피로 척도(Varmi et al., *J Rheumatol* 31(12):2494-2500 (2004))에 의해 평가되는 바와 같은, 개선된 삶의 질(QOL). 특정 실시형태에서, 가장 높은 유지 용량은 환자에 의해 용인되는 가장 높은 또는 최대 용량이다.

[0055] 일부 실시형태에서, 유지 용량을 받는 환자는 다음 중 하나 이상 동안에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개월마다, 또는 매년 또는 2년마다 모니터링된다: (i) 관련된 유해사건; (ii) 총/직접/간접 빌리루빈 농도; (iii) 혈장 세라미드 농도; 또는 (iv) 급성기 반응. 일부 실시형태에서, 환자는 3개월마다, 6개월마다 또는 1년마다 모니터링된다. 환자가 중등증 강도의 관련된 유해사건, ASMD가 없는 인간(예를 들어, 건강한 인간)에 대한 총 빌리루빈 값을 초과하는 총 빌리루빈 농도, ASMD가 없는 인간(예를 들어, 건강한 인간)의 혈장 세라미드 농도를 초과하는 혈장 세라미드 농도, 또는 급성기 반응을 경험한다면, 용량이 조절되어야 하는지 여부를 결정하기 위해 의사 또는 다른 의학적 전문가에 의해 환자에게 부여되는 용량이 평가될 수 있다.

[0056] 특정 실시형태에서, ASMD를 가진 인간 환자를 치료하는 방법은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 용량-상승 요법(예를 들어, 인간 환자에서 축적된 스펡고미엘린 기질을 디별킹하기 위함): (i) 인간 환자에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 초기 용량(예를 들어, 낮은 비독성 용량, 예컨대 0.1 mg/kg)의 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)을 투여하는 것 (ii) 인간 환자에게 연속적으로 더 고용량의 ASM을 투여하는 것, 및 (iii) 예를 들어, 상승된 총 빌리루빈 농도, 상승된 혈장 세라미드 농도, 리소-스펙고미엘린, 키토티리오시다제, 급성기 반응물의 생산, 염증 매개체의 생산 또는 유해 사건(예를 들어, 국제 임상 데이터 표준 컨소시엄(Clinical Data Interchange Standards Consortium) 임상 데이터 모델(Study Data Tabulation Model) 표준 용어 v.3.1.1에 의해 정의됨)에 의해 나타나는 바와 같은 각각의 연속적 용량 후 1가지 이상의 유해한 부작용에 대해 환자를 모니터링하는 것; 및 (b) 환자에 대한 유지 용량으로서 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량(예를 들어, 3 mg/kg 이하)과 동일하거나 또는 더 적은 용량을 투여하는 것을 포함하는 유지 요법.

[0057] 특정 실시형태에서, ASMD를 가진 인간 환자를 치료하는 방법은 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 용량-상승 요법(예를 들어, 인간 환자에서 축적된 스펡고미엘린 기질을 디별킹하기 위함): (i) 인간 환자에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 초기 용량(예를 들어, 낮은 비독성 용량, 예컨대 0.1 mg/kg)의 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)을 투여하는 것 (ii) 환자가, 예를 들어, 상승된 총 빌리루빈 농도, 상승된 혈장 세라미드 농도, 급성기 반응물의 생산, 리소-스펙고미엘린, 키토티리오시다제, 염증 매개체의 생산 또는 유해 사건(예를 들어, 국제 임상 데이터 표준 컨소시엄(Clinical Data Interchange Standards Consortium) 임상 데이터 모델(Study Data Tabulation Model) 표준 용어 v.3.1.1에 의해 정의됨)에 의해 나타나는 바와 같은 1가지 이상의 유해한 부작용을 나타내지 않는다면, 인간 환자에게 연속적으로 더 고용량의 ASM을 투여하는 것; 및 (b) 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량(예를 들어, 3 mg/kg 이하)과 동일하거나 또는 더 적은 용량인 유지 용량의 반복 투여를 포함하는 유지 요법. 일부 실시형태에서, 환자는 1가지 이상의 유해한 부작용에 대해 ASM의 용량 투여 후 일정 기간(예를 들어, 6시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간, 매주 또는 다음 투약까지)동안 모니터링된다. 특정 실시형태에서, 투여되는 유지 용량은 환자의 치료 과정 동안 조절될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 가장 높은 유지 용량은 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량이다.

[0058] 특정 실시형태에서, 초기 용량은 0.025 내지 0.275 mg/kg, 예를 들어, 0.03 mg/kg 내지 0.5 mg/kg, 0.01 내지 0.5 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg 내지 1 mg/kg의 ASM(예를 들어, 올리푸다제 알파)의 범위이다. 특정 실시형태에서, 초기 용량은 0.03 mg/kg 또는 0.1 mg/kg이다. 예를 들어, 소아 환자에 대한 초기 용량은 0.03 mg/kg일 수 있고; 성인 환자에 대한 초기 용량은 0.1 mg/kg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 소아 또는 성인 환자에 대한 초기 용량은 0.1 mg/kg일 수 있다.

[0059] 특정 실시형태에서, 환자에게 적어도 2회 동일한 용량의 올리푸다제 알파가 제공된 후에 다음의 보다 높은 용량으로 상승될 것이다. 일부 실시형태에서, 연속적으로 보다 높은 용량은 이전의 용량의 1, 2, 3 또는 4주 후에

투여된다. 일부 구체적 실시형태에서, 연속적으로 보다 높은 용량은 이전의 용량의 2주 후에 각각 투여된다. 특정 실시형태에서, 연속적으로 보다 높은 용량은 이전의 용량보다 0.05 내지 1.0 mg/kg, 0.1 내지 3.0 mg/kg, 또는 0.5 내지 2.0 mg/kg 더 높고, 예를 들어, 이전의 용량보다 대략 0.07 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg 또는 1 mg/kg 더 높다.

[0060] 일부 실시형태에서, 환자에 의해 용인되는 가장 높은 치료적으로 유효한 용량은 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 2 mg/kg 내지 3 mg/kg, 3 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 환자에 의해 용인되는 가장 높은 치료적으로 유효한 용량은 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg 또는 5 mg/kg이다. 특정 실시형태에서, 환자에 의해 용인되는 가장 높은 용량은 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 예를 들어, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 가장 높은 용량은 인간 환자에게 가장 높은 유지 용량으로서 투여된다. 특정 실시형태에서, 가장 높은 유지 용량은, 예를 들어, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg 또는 3 mg/kg의 양이다. 특정 실시형태에서, 가장 높은 유지 용량은 3 mg/kg이다. 후속적 유지 용량은 가장 높은 유지 용량과 동일한 양 또는 더 적은 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유지 용량은 0.3 내지 3 mg/kg이다.

[0061] 일부 실시형태에서, 단계적 증량 요법은, 예를 들어, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg(가장 높은 유지 용량)의 순서로 복수의 용량으로 ASM을 투여하는 것을 수반할 수 있으며, 연속적 용량은 각각 이전 용량의 2주 후에 투여된다. 다른 실시형태에서, 단계적 증량 요법은, 예를 들어, 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg(가장 높은 유지 용량)의 순서로 복수의 용량으로 ASM을 투여하는 것을 수반할 수 있으며, 연속적 용량은 각각 이전 용량의 2주 후에 투여된다.

[0062] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASM의 용량은 매주, 2주마다, 3주마다 또는 4주마다 환자에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 용량은, 예를 들어, 정맥내 주사를 통해 2주 간격으로 투여된다.

[0063] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 표적화된 골병태(들)가 개선되도록 6 내지 30개월의 기간에 걸쳐, 예를 들어, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월, 15개월, 16개월, 17개월, 18개월, 19개월, 20개월, 21개월, 22개월, 23개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 28개월, 29개월 또는 30개월의 기간에 걸쳐 ASM 용량의 투여를 수반한다. 특정 실시형태에서, ASM 용량은 30개월 이하의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0064] 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, WO 2011/025996에 기재된 바와 같은 투약 프로토콜 및/또는 투여 경로를 수반하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

[0065] 특정 실시형태에서, 성인 또는 소아 ASMD 환자를 치료하기 위해 사용되는 단계적 증량 요법은, 예를 들어, 이하의 표에 나타난 바와 같을 수 있다:

표 1

용량 상승 스케줄

치료 주수	올리푸다제 알파의 용량 (mg/kg)
0	0.1
2	0.3
4	0.3
6	0.6
8	0.6
10	1.0
12	2.0
14	3.0
16	3.0

[0066]

[0067] 추가 실시형태에서, 소아 ASD 환자를 치료하기 위해 사용되는 단계적 증량 요법은, 예를 들어, 이하의 표에 나타난 바와 같을 수 있다:

표 2

소아 환자에 대한 용량 상승 스케줄

치료 주수	올리푸다제 알파의 용량 (mg/kg)
0	0.03
2	0.1
4	0.3
6	0.3
8	0.6
10	0.6
12	1.0
14	2.0
16	3.0

[0068]

[0069] 일부 실시형태에서, 소아 환자 집단은 ASD 청소년 코호트(12세 내지 18세 미만), ASD 아동 코호트(6세 내지 12세 미만) 및 영아/유아 코호트(출생시 내지 6세 미만)를 포함한다.

[0070] 제조 물품 및 키트

[0071] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASD를 포함하는 제조 물품 및 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 물품 및 키트는 본 명세서에 기재된 바와 같은 환자, 예를 들어, ASD 환자를 치료하는 데 적합하다. 예를 들어, 물품 및 키트는 ASD 환자에서 본 명세서에 기재된 비정상적 골병태를 치료하는 데 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 물품 및 키트에서 약제학적으로 활성인 성분은 본 명세서에 기재된 용량으로 투여하기 위해 제조되고, 본 명세서에 기재된 방법으로 투여하기 위해 제형화된다.

[0072] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 예시적인 방법 및 물질이 본 명세서에 기재되어 있지만, 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수도 있다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학, 분석 화학, 합성 유기 화학, 의학 및 약학 화학, 및 단백질 및 핵산 화학 및 혼성화에 관해 사용되는 명명법 및 그 기법은 당분야에 널리 알려지고 통상적으로 사용되는 것이다. 효소 반응 및 정제 기법은 당해 분야에서 통상적으로 달성되는 바와 같거나 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조사의 설명서에 따라 수행된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 다른 참고문헌은 이의 전문이 참조로 포함된다. 여러 문헌이 본 명세서에 인용되지만, 상기 인용은 임의의 이들 문헌이 당업계의 공통적인 일반 지식을 형성한다는 용인을 구성하지 않는다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수형 용어는 복수형을 포함할 것이고, 복수형 용어는 단수형을 포함할 것이다. 본 명세서 및 구현에 전반에 걸쳐, 단어 "가지다" 및 "포함하다", 또는 "갖다", "가지고 있는", "포함한다", 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 정수군을 포함하되, 임의의 기타 정수 또는 정수군을 배제하지 않는다는 것을 암시하는 것으로 이해될 것이다.

[0073] 본 발명이 더 잘 이해되도록 하기 위해, 하기 실시예를 나타낸다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0074] 실시예:

[0075] 실시예 1: ASD 환자에서의 올리푸다제 알파의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 장기간 연구

[0076] 환자 및 연구 설계

- [0077] 연구 목적은 장기간 투여 후 ASMD 환자에서의 올리푸다제 알파의 안전성 및 효능에 대한 정보를 얻는 것이다. 이런 진행성의, 개방 표지, 장기간 연구(LTS)(NCT02004704; EudraCT 번호: 2013-000051-40)는 1b상 연구에 이전에 참여한 만성 ASMD를 가진 5명의 성인 환자에 따른다(Wasserstein et al. *Mol Genet Metab* 116(1-2):88-97 (2015)). 데이터를 치료 30개월 후에 모든 환자에 대해 분석하였다. 생명윤리위원회(Institutional Review Board) 또는 임상 시험 위원회(Ethics Committee)는 각각의 사이트에서 프로토콜을 승인하였고, 모든 환자는 서명한 사전동의서를 제공하였다. 임상시험 실시기준(Good Clinical Practice)에 따라 그리고 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)의 원칙에 따라 연구를 수행하였다.
- [0078] 1b상 연구에 대한 자격기준을 이전에 기재하였다(바로 앞서 기재된 문헌 참조). 허용 가능한 안전성 프로파일을 이용하여 1b상 연구를 완료하는 환자는 LTS에서 지속하는 데 적격이고, 1b상 연구의 마지막에 받는 동일한 올리푸다제 알파 용량에서 지속하였다.
- [0079] **결과 측정 및 분석**
- [0080] 안전성 평가는 문헌[McGovern et al. *Genet Med* 18(1):34-40 (2015) 및 Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)]에서 이전에 기재된 바와 같은 주입 관련 반응(infusion associated reaction: IAR)을 비롯한, 표준 혈액학적 및 화학 패널 및 계속된 AE 모니터링을 포함하였다. 스펅고미엘린 및 분해대사산물 혈장 세라미드를 액체 크로마토그래피-이중 질량분석법(LC/MS/MS)에 의해 평가하였다. 골병태 생체지표는 또한 LC/MS/MS에 의해 결정되는 키토트리오시다제(혈청) 및 리소-스펙고미엘린[건조 혈반(DBS)]을 포함하였다. 항-약물 항체의 개발을 문헌[McGovern et al., 2015, 상기 참조], 및 문헌[Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)]에 이전에 기재된 바와 같이 평가하였다.
- [0081] 비장 및 간 용적의 정량적 측정을 복부 MRI로부터 결정하였고, 기관 용적을 정상 다중도(MN)로서 표현하였다. 일산화탄소에 대한 폐의 예측된, 헤모글로빈-조정된 확산능 백분율(DLco)을 표준화된 식을 이용하여 계산하였다(Crapo and Morris *Am Rev Respir Dis* 123(2):185-189 (1981), Macintyre et al. *Eur Respir J* 26(4):720-735 (2005)). 고해상도 컴퓨터 단층촬영(HRCT)으로 침윤성 폐 질환을 평가하였다. 폐 필드 HRCT 영상을, 문헌[McGovern et al., 2015, 상기 참조], 및 문헌[Wasserstein et al., 2015, 상기 참조]에 이전에 기재된 바와 같이 젯빛 유리 외관(GG), 간질성 폐 질환(ILD), 및 망상결절성 음영(reticulonodular density: RND)에 대해 0(질환 없음)부터 3(중증의 질환)까지 주관적으로 점수화하였다.
- [0082] 총 콜레스테롤(TC), 저밀도 지질단백질(LDL-C), 고밀도 지질단백질(HDL-C) 및 트리글리세리드의 측정을 비롯한 공복 혈장 지질 프로파일을 연구 내내 측정하였다. 비-HDL 수준을 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤 수준 사이의 차이로서 사후검정으로 계산하였다(Jacobson et al., *J. Clin. Lipidol.* 9(2):129-169 (2015)).
- [0083] 골수 부담(BMB)을 요추 및 대퇴골 둘 다의 MRI로부터 결정하며, 여기서, 영상 정량화는 지질-부하 세포에 의한 골수 침윤 정도를 나타내었다(Robertson et al, *AJR. Am. J. Roentgenol.* 188(6):1521-1528 (2007)). 골밀도(BMD)는 요추 및 대퇴골 둘 다의 이중 에너지 X-선 흡광 광도 정량법(DXA) 골스캔 영상 및 T-스코어 및 Z-스코어의 결정으로부터 결정하였다(WHO *JAMA* 285(6):785-795 (2001)). 세계 임상 골밀도 측정학회(International Society for Clinical Densitometry)(ISCD 2015)에 의해 제공되는 가이드를 이용하여 BMD를 평가하였다.
- [0084] 환자는 0(부재) 내지 10(가장 나쁨)의 11점 규모를 이용하여 결과를 보고하였고, 기준에서, 치료 전체에 걸쳐 주기적으로 일상 활동에 의한 개입을 평가하기 위해 입증된 간편 피로 점검 설문(BFI)(Mendoza et al., *Cancer* 85(5):1186-1196 (1999)); 및 간편 통증 평가-약식 형태(BPI-SF) 설문지를 포함하였다(Cleeland C., *Acta Paediatr. Suppl.* 91(439):43-47(2002)).
- [0085] **통계 방법**
- [0086] 기술통계는 범주형 및 연속적 변수를 제공하였고, 기준으로부터의 변화 및 기준으로부터의 변화 백분율을 기관 용적 및 DLco, 및 대응표본 t-검정(paired t-test) 및 윌콕슨-맨-위트니 검정(Wilcoxon-Mann-Whitney test)에 의해 결정되는 차이에 대해 계산하였다.
- [0087] **환자 및 노출**
- [0088] 1b상 연구를 완료한 모두 5명의 성인 환자(3명의 남성 및 2명의 여성 백인 환자)는 LTS에서 치료를 지속하였다. 기준에서, 환자 모두 비장중대(범위 7.4 내지 16.1 MN), 간비대(범위 1.2 내지 2.2 MN), 가스교환 장애(예측된 DLco의 범위 43 내지 80%), 및 즉종전단계 지질 프로파일을 가졌다. 환자 특징은 이전에 공개되었고(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)) 표 3에 요약한다. 대다수의 환자(4/5)는 30

개월의 치료 내내 올리푸다제 알파 목표 용량을 3 mg/kg으로 유지하였다. 환자 2에 대해, 용량을 6개월(12 내지 18개월) 동안 2 mg/kg으로 감소시켰고, 이어서, 이하에 기재하는 AE 때문에 1 mg/kg(18개월 내지 현재)으로 감소시켰다.

표 3

환자 인구통계 및 기준 특징 (Wasserstein et al., 2015)

	환자 ID					평균 (SD)
	1 남성	2 여성	3 여성	4 남성	5 남성	
ASMD 증상 개시 연령(세)	2	1	6	6	12	4.2 (4.9)
ASMD 진단 연령(세)	2	2	12	8	12	7.2 (5.0)
첫 번째 올리푸다제 알파 주입 시 연령(세)	31	32	47	28	22	32.6 (9.4)
비장 용적 (MN)*	14.49	17.92	7.41	16.07	7.96	12.77 (4.81)
간 용적 (MN)*	2.23	2.20	1.21	1.76	1.29	1.74 (0.48)
DL _{CO} (예측된 %) ^b	43.7	48.0	77.0	43.0	80.0	58.3 (18.5)
TC (mmol/L) ^c	4.70	3.83	5.26	4.66	3.63	4.42 (0.67)
HDL-C (mmol/L) ^d	0.32	0.36	0.96	0.31	0.57	0.50 (0.28)
비-HDL (mmol/L) ^e	4.38	3.47	4.30	4.35	3.06	3.91 (0.61)
LDL-C (mmol/L) ^f	3.38	2.59	3.32	2.69	2.25	2.85 (0.49)
VLDL-C (mmol/L) ^g	0.88	0.88	0.98	1.66	0.80	1.04 (0.35)
트리글리세리드 (mmol/L) ^h	2.20	1.55	1.14	4.35	1.38	2.12 (1.31)

ASMD=산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증; ASMD=산성 스펅고미엘린분해효소 결핍증; C=콜레스테롤; DL_{CO}=일산화탄소의 폐 확산 용적; HDL=고밀도 지질단백질; LDL=저밀도 지질단백질; MN=정상 다중도; SD=표준편차; TC=총 콜레스테롤; VLDL=매우 저밀도 지질단백질

*MN, 정상 비장 용적(L)이 0.2% 체중(kg)이고 정상 간 용적(L)은 2.5% 체중(kg)인 것으로 추정하여 계산한 정상 다중도

^b 정상 DL_{CO}>80%, 경증으로 감소>60%내지 ≤80%, 중등증으로 감소 40~60%, 중증으로 감소 <40%

^c 총 콜레스테롤 정상 범위: US <5.18 mmol/L, UK 0-3.9 mmol/L

^d HDL 정상 범위: US 남성 >0.777, US 여성 >0.906 mmol/L, UK >1.2 mmol/L

^e TC와 HDL-C 사이의 차이로서 계산함 (Jacobson et al. 2015)

^f LDL 정상 범위: US <3.3411 mmol/L, UK 0-2 mmol/L

^g VLDL 정상 범위: US <0.518 mmol/L, UK 0.99-0.71 mmol/L

^h 트리글리세리드 정상 범위 <1.7 mmol/L

[0089]

[0090]

안전성

[0091]

30개월의 치료 동안 사망, 심각한 또는 중증의 사건, 또는 중단이 없었다. 환자는 모두 적어도 1가지의 AE를 가졌고, 거의 모두는(826/838, 98.5%) 강도가 경증이었다. 치료와 관련되는 것으로 고려되는 443가지의 AE 중에서, 96가지(21.7%)는 IAR(두통, 구역, 복통, 관절통, 근육통, 근육통을 포함)로 고려하였다. IAR로 고려된 6가지의 중등증의 AE는 1b상 연구(처음 6개월) 동안 발생되었으며, 이전에 보고되었다(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)). LTS에서의 6 내지 30개월로부터, IAR로 고려되는 5가지 중등증의 AE는 환자 2에서의 복통, 간 통증, 구역, 근경련 및 감각장애를 포함하였다. 파민반응, 급성기 반응 또는 시토키인 방출 증후군이 없었다. 환자는 올리푸다제 알파에 대한 IgG 항체가 발생하지 않았다. 활력 징후, 혈액학 또는 심장 안전성 파라미터의 임상적으로 유의한 유해한 변화가 없었다.

[0092]

1b상 연구의 마지막에 안정한 염증 마커 IL-6, IL-8 및 hsCRP의 수준(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015))은 6개월 내지 30개월에 hsCRP(1.10 내지 33.3 mg/ml; 정상 범위 0 내지 5)에 변동이 있는 환자 2를 제외하고 모든 환자에 대해 안정하게 남아있었다. 환자 모두에 대한 혈장 세라미드 수준(도 1의 A)은 정상 한계 내에 남아있었다(1.8 내지 6.5 μ g/ml).

[0093]

대응하는 AE 없이 후속적인 정상 수준으로, 30개월까지 모든 환자에 대해 간 기능 효소 수준은 정상 범위 내에 있었고, 이 때 환자 4에서 ALT(1.4× 정상) 및 AST(2.9× 정상)에 일시적인 상승이 있었다. 총 빌리루빈 및 GGT 수준은 환자 모두에 대해 기준 수준과 유사하거나 또는 기준 수준 미만으로 남아있었다. 철 수준은 시간에 따라 변동되었지만, 정상 범위 내이거나 또는 정상 범위에 가깝게 남아있었다.

[0094]

1b상 단계적 증량 동안, 환자 2는 IAR을 경험하여 2 mg/kg 용량을 반복하게 되었다(Wasserstein et al. *Mol.*

Genet. Metab. 116(1-2):88-97 (2015)). 후속적으로, 환자는 1b상 시험을 통해 LTS의 처음 6개월 동안 3 mg/kg의 목표 용량을 받았으며, 그 동안 환자는 대부분의 주입 후 7 내지 10일에 경증의 AE, 예를 들어, 구역, 두통, 피로, 편두통, 간헐적 복통 및 가끔의 발열(38.3 내지 40.0°C)을 보고하였다. 에피소드는 약 3일 지속되었고, 다음 주입에 의해 완전히 해결되었다. 올리푸다제 알파는 감소되었다(6개월 동안 2 mg/kg, 이어서, 1 mg/kg의 현재의 용량). 용량 감소는 보고되는 사건의 시간, 빈도 또는 유형을 변화시키지 않았다.

[0095] 효능

[0096] 비장 및 간 용적

[0097] 비장 및 간 용적은 기준에 비해 환자 모두에서 감소되었다(도 2의 A). 평균 비장 용적은 기준에서의 12.8의 정상 다중도(MN)로부터 30개월에 6.7 MN까지 감소되었고, 이는 기준으로부터 47.3% 감소된 것이다($p < 0.0001$). 평균 간 용적은 기준에서 1.7 MN으로부터 30개월에 1.07 MN까지 감소되었고, 이는 기준으로부터 35.6% 감소된 것이다($p = 0.006$).

[0098] 침윤성 폐 질환

[0099] 예측된 DLco 백분율은 기준값에 비해 환자 모두에서 증가되었고(도 2의 B) 기준에서의 평균 53.2%(중등증)로부터 30개월에 67.1%(경증)까지 개선되었다. 기준에서 가장 낮은 예측된 DLco 값(%)를 갖는 3명의 환자에서 가장 큰 변화가 발생되었다(40% 미만, 중증 범위에서). 도 2의 B는 또한 기준, 6개월, 18개월 및 30개월에 성분에 대한 평균 스코어를 이용하는 침윤성 폐질환의 평가를 나타낸다. 데이터는 거의 완전히 해결된 모든 파라미터에서의, 특히 GG 외관 및 RND에서의 진행성 감소를 나타낸다.

[0100] 공복 지질 파라미터

[0101] 공복 지질 프로파일을 도 4의 A 내지 D에 나타낸다. 30개월까지, 트리글리세리드는 42.99%만큼 감소되었고($p = 0.02$), 총 콜레스테롤은 12.7%만큼 감소되었으며($p = 0.04$), LDL-C는 22.8%만큼 감소되었고($p = 0.007$), HDL-C는 137.6%만큼 증가되었다($p = 0.01$). 비-HDL 콜레스테롤 수준(총 콜레스테롤에서 HDL-C를 뺀 것)은 기준(평균 3.91 mmol/L)에서의 4/5 환자에서 3.37 mmol/L 초과(130 mg/dL 초과)였고, 30개월(평균 2.66 mmol/L)에 환자 모두에서 3.37 mmol/L 미만이었다.

[0102] 생체지표 평가

[0103] DBS에서 평균 리소-스핑고미엘린 수준은 기준에서의 정상의 상한(ULN = 69 $\mu\text{g/L}$) 5배 초과였고, 6 내지 30개월에 계속 안정적인 정상 수준 근처로 감소되었다(도 1의 B).

[0104] 주입 전 혈청 키토티리오시다제 수준은 기준에서의 735 nmol/hr/mL로부터 30개월에 221 nmol/hr/mL로 72.3%만큼 꾸준히 감소되어($p = 0.0007$), 정상 키토티리오시다제 범위의 상한에 접근한다(≤ 181 nmol/hr/mL)(도 1의 C). 2명의 환자가 혈청 키토티리오시다제 활성을 감소시키는 통상적인 24bp 중복에 대해 이형접합인 것을 설명하도록 데이터를 조절하지 않았다.

[0105] 혈액학:

[0106] 대부분의 환자는 정상의 바로 밑 또는 낮은 내지 정상 범위의 혈소판 계수를 유지하였다. 환자 1은 연구 내내 낮은 내지 정상($150 \times 10^9/\text{L}$) 미만의 값(57 내지 $102 \times 10^9/\text{L}$)을 가졌다. 평균 혈소판 계수는 기준으로부터 변화되어(증가되어) 시간에 따라 변동되고[5.9%(27개월) 내지 25.7%(9개월)], 30개월에 20.6%였다. 헤모글로빈 수준은 기준 수준(12주에 -6.1%로부터 24개월에 6.9% 범위의 기준으로부터의 평균 변화)과 유사하게 남아있었고 환자 모두에 대해 정상 수준 내에 있었다(데이터 미제시).

[0107] 골밀도

[0108] 기준에서, 평균 척추 T-스코어는 -1.48 ± 1.14 에서 골감소증 범위(-1.0 내지 -2.5)에 있는 반면, Z-스코어는 낮은 BMD 컷오프(-2.0)의 -1의 표준 편차 내에서 정상 BMD(-1.36 ± 1.26)를 나타내었다. T-스코어와 Z-스코어는 둘 다 30개월에 개선되었다(각각 -0.94 ± 1.03 및 -0.78 ± 1.11). 환자 2(여성, 기준에서 32세)는 골다공증 범위의 기준 척추 T-스코어(-3.06)를 가졌으며, 18개월(-2.48) 및 30개월(-2.65)에 골감소증/골다공증 경계에 있는 값으로 개선되었다. 기준에서 골감소증 범위 내 T-스코어를 가진 2명의 환자(환자 1, 기준에서 31세의 남성, -1.31 및 환자 4, 기준에서 28세의 남성, -2.14)는 30개월에 정상 범위의 스코어를 가졌다(각각 -0.76 및 -0.82). 시간에 따른 개개 Z-스코어에 대한 결과는 유사하였다.

- [0109] 평균 대퇴골 T-스코어 및 Z-스코어는 기준에서(각각 -0.38 ± 1.35 및 -0.27 ± 1.46), 30개월에(각각 -0.28 ± 1.27 및 -0.13 ± 1.4) 정상 범위였다. 환자 2는 골감소증 범위의 기준 대퇴골 T-스코어(-2.23) 및 낮은 BMD를 나타내는 Z-스코어(-2.18)를 가졌고; 둘 다 30개월에 약간 개선되었다(각각 -1.89 및 -1.82).
- [0110] 골수 부담
- [0111] BMB에 대한 평균 범주 스코어는 기준(6.2 ± 2.5) 및 30개월(5.6 ± 1.1)에 유사하였다. 환자 2는 기준에서 가장 높은 총 BMB 스코어 10을 가졌고, 이는 18 및 30개월에 3점만큼 개선되었다(스코어 7). 기준에서, 그리고 30개월의 올리푸다제 알파 치료의 후에 환자 2에 대한 T1- 및 T2-가중치 부여 대퇴골 및 척추 영상을 도 3의 A 및 B에 도시하였다. 기준에서 관찰된 근위 골단 골수의 저장도는 치료 30개월 후에 감소되었다. 척추에서, 기준에서 관찰된 골수의 미만성 침윤 및 엉치앞 지방의 고강도 신호 강도는 각각 변화되지 않았고, 치료 30개월 후에 개선되었다.
- [0112] 환자 보고 결과
- [0113] 평균 BFI \pm SD 피로 스코어는 기준에서 3.04 ± 2.29 이고 30개월에 2.44 ± 3.44 였다. 평균 BPI \pm SD 통증 중증도 스코어는 기준에서 3.45 ± 2.77 이고, 30개월에 2.90 ± 2.70 이며, 평균 BPI \pm SD 통증 개입 스코어는 기준에서 2.03 ± 1.58 이고, 30개월에 3.29 ± 3.51 이었다. 대부분의 개개 BFI 및 BPI 통증 중증도 스코어는 모든 시점에 경증(0 내지 3) 또는 중등증(4 내지 6) 범주였다. 예외적으로 환자 5는 기준(6.8) 및 30개월(7)에 BPI 통증이 중증(7 내지 10)이었다. BPI 통증 개입 스코어는 환자 2(기준에서 2, 30개월에 8.1) 및 3(기준에서 1.9, 30개월에 5.3)에 대해 증가되었다. 환자 2에 의해 보고되는 피로는 기준에서 중등증(5.8) 및 30개월에 중증(8.3)이었다.
- [0114] 이 연구는 ASMD에 대한 개발에서 처음의 병인론-특이적 치료인 올리푸다제 알파에 의한 30개월 동안의 치료는 잘 용인되며, 적절한 질환 임상 측정에서 생명-변형 지속적 개선과 연관된다는 것을 입증한다. 30개월 안전성 프로파일은 1b상 연구 프로파일과 유사하였다(Wasserstein et al., *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)). 과민반응이 없었고, 항-약물 항체는 검출되지 않았다. 지금까지 올리푸다제 알파에 노출된 임의의 환자에서 시토카인 방출 증후군은 관찰되지 않았다. IAR은 면역원성 반응이 아니었기 때문에, 그들은 시토카인 방출, 염증 및 세포자멸사에서의 신호전달 중재자인, 생물학적으로 활성인 스팅고미엘린 대사물질, 원칙적으로 세라미드의 방출과 관련될 가능성이 있다(Spiegel et al., *Curr. Opin. Cell Biol.* 8(2):159-167 (1996); Gulbins et al., *J. Mol. Med.* 82(6):357-363 (2004)). 치료의 처음 6개월 동안에, 올리푸다제 알파 용량은 일반적으로 주입 후 48시간에 최대치가 되는 혈장 세라미드 수준의 일시적 증가를 유발하였다(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97 (2015)). 주입 전과 주입 후 세라미드 수준은 둘 다 각각 연속적인 올리푸다제 알파 주입에 의해 점차 감소되어, 3개월의 치료 후에 정체가 되었고, 30개월 내내 안정한 상태로 있었다.
- [0115] 임상 개선은 30개월 내내 지속되었다. 간 및 비장 용적의 통계학적으로 유의한 개선(31.2%의 간 용적 및 39.3%의 비장의 평균 감소 백분율)은 ERT에 대한 다른 리소좀 저장 장애의 반응과 비슷하다. 고쇄병에서, 비장 용적에 대한 치료적 목표는 치료의 처음 1년 동안에 30% 내지 50% 감소이고, 간 용적의 경우, 치료의 처음 2년 이내에 20% 내지 30% 감소였다(Pastores et al., *Semin Hematol* 41 (Supple 5):4-14 (2004)).
- [0116] 만성 내장 또는 만성 신경내장 ASMD를 가진 환자는 연령에 따른 침윤성 폐질환의 악화를 입증한다(Wasserstein et al., *Pediatrics* 114(6):e672-677 (2004)). 30개월의 치료를 거쳐서, 폐 확산능에서 기준으로부터 35%의 증가가 있었고, 기준에서 가장 낮은 DLCO를 가진 3명의 환자에서 두드러진 변화가 있었다. 처음 6개월의 치료 동안에 관찰된 폐질환 스코어의 개선(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97(2015))은 2년의 후속 치료 동안 계속되어, 일부 파라미터(예를 들어, GG 외관 및 RND)는 정규화되었다.
- [0117] 만성 ASMD(Wasserstein et al., *Pediatrics* 114(6):e672-677(2004)), 및 지질 이상이 있는 환자에서 연령에 따라 전형적으로 악화되는 죽종 형성 지질 프로파일은 조기 관상 동맥 질환과 연관될 수 있다(McGovern et al., *J. Pediatr.* 145(1):77-81(2004)). 기준에서, 환자는 지질 프로파일에 기반하여 심혈관 질환에 대한 경증 내지 중등증의 위험에 있고(Wasserstein et al. *Mol. Genet. Metab.* 116(1-2):88-97(2015)), 프로파일은 30개월의 치료를 거쳐서 개선되었다. 비-HDL 콜레스테롤 수준은 다수의 환자 집단에서 심혈관 위험의 양호한 예측자로 고려되며, 바람직한 수준은 3.37 mmol/l 미만(130 mg/dl 미만)이다(Jacobson et al., *J. Clin. Lipidol.* 9(2):129-169 (2015)). 한 명을 제외한 환자 모두 ERT 전에 3.37 mmol/l 초과 비-HDL 수준을 가졌고, 30개월에 총 콜레스테롤 및 HDL 수준은 비-HDL이 3.37 mmol/l 컷오프 미만인 환자 모두에서 개선되었다.
- [0118] 또한 골격 합병증은 만성 ASMD의 두드러진 특징이다. BMD의 개선은 일부 환자에서, 특히 척추에서

주목되었는데, 이는 올리푸다제 알파가 ASMD를 가진 성인에서의 BMD에 유리한 영향을 미친다는 것을 입증한다. BMD가 낮게 나타나는 다른 지질 저장 장애, 예컨대, 고체병에서, 골흡수 억제 요법과 병용되는 ERT는 골감소증을 개선시키지만(Wenstrup et al., *Blood* 104(5):1253-1257 (2004)), ERT 단독에 대한 골질환의 반응은 성인 환자에서 느리다(Wenstrup et al *J. Bone Miner. Res.* 22(1):119-126 (2007)). 그러나, 비스포스포네이트는 ASM 활성의 저해 때문에 ASMD 환자에게 적절하지 않을 수도 있다(Arenz *Cell Physiol. Biochem.* 26(1):1-8 (2010)). 비스포스포네이트 요법을 받은 연구 환자는 없었다. 이 연구로부터의 결과는 골감소증이 올리푸다제 알파 단독에 의해 개선될 것임을 나타낸다.

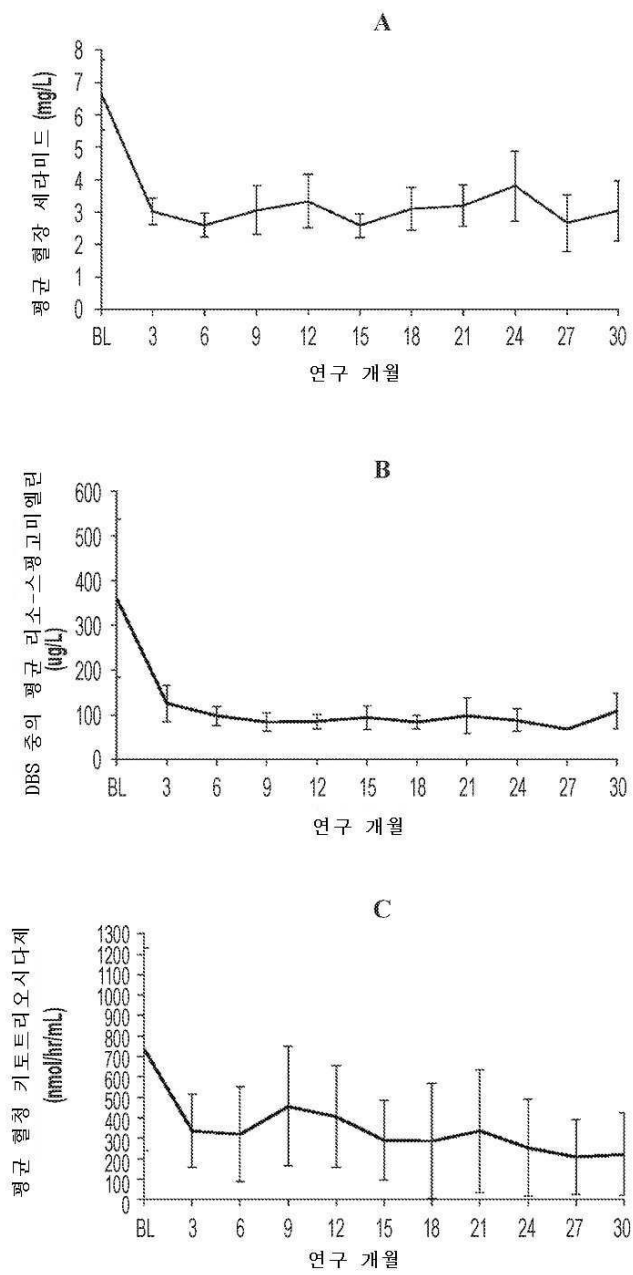
[0119] 다른 임상 측정은 ERT 동안의 개선 또는 안정성을 나타내었다. 혈소판 계수 및 헤모글로빈 수준은 안정하게 남아있었다. BMB의 중등증 수준은 기준에서 그리고 30개월의 올리푸다제 알파 치료 후에 측정되었고, 일부 환자에서의 개선이 주목된다. 환자는 기준에서 경증 내지 중등증의 통증 및 피로가 있었으며, 이는 대부분의 환자의 경우 30개월에 안정하게 남아있었다. 환자의 악화는 환자 3에 대한 결과가 AE와 연관되지 않는다는 것을 보고하였다. 환자 2는 1년의 ERT 후에 감기 유사 증상을 특징으로 하는 AE와 함께 피로 및 통증의 악화를 보고하였다. 이 환자는 비전형적 홍반성 낭창을 겪었으며, 이것이 피로 및 통증, AE 및 염증 시토카인 변동에 기인하는지 여부는 불확실하다. 이 환자에서 올리푸다제 알파를 1 mg/kg/주로 감소시키는 것은 AE 발생률, 피로 또는 통증에 영향을 주지 않았다. 더 낮은 올리푸다제 알파 용량(12개월 노출)에서, 환자는 감소된 비장 및 간 용적뿐만 아니라 예측된 DLco 백분율, 침윤성 HRCT 파라미터의 지속된 청소율, 및 생체지표의 안정화의 개선을 포함하는 임상적 이점을 계속해서 가진다.

[0120] 고체병에서 ERT 동안의 치료적 모니터링에 대한 잘 공지된 생체지표인 키토트리오시다제(Guo et al., *J. Inherit. Metab. Dis.* 18(6):717-722 (1995)), 및 만성 염증 질환의 마커는 올리푸다제 알파 치료 동안 꾸준히 감소되었다(Boot et al., *Clin Chim Acta* 411(1-2):31-36 (2010)). 스핑고미엘린의 탈아실화된 형태인 리소-스핑고미엘린은 DBS에서 감소되었는데, 이는 환자가 스핑고미엘린의 디별킹 다음에 장기간의 치료 동안 안정성을 겪음에 따른 꾸준한 감소에 의해 ERT 결과물을 모니터링하기 위한 생체지표로서의 효용이 반영된다는 것을 시사한다. 리소-스핑고미엘린은 만성 내장 ASMD를 가진 환자로부터 DBS에서 대략 5배 상승된다(Chuang *Mol. Genet. Metab.* 111(2):209-211 (2014)).

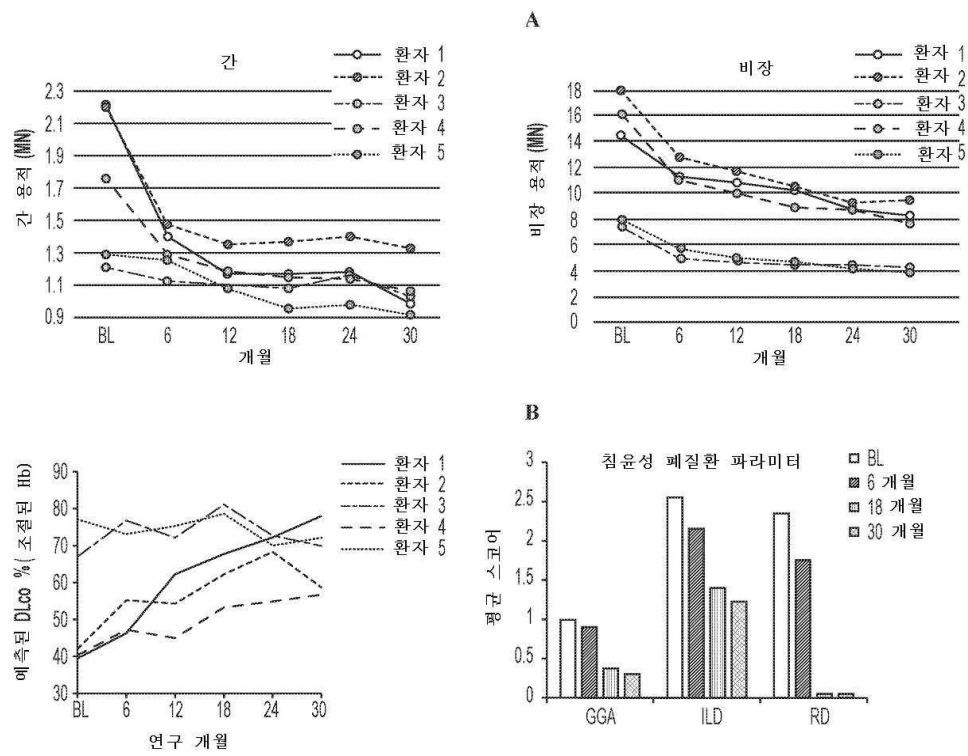
[0121] 올리푸다제 알파의 이런 개방-표지 확장 연구는 30개월 동안 올리푸다제 알파에 의한 치료가 잘 용인되고 임상적으로 효과적이라는 것을 입증한다.

도면

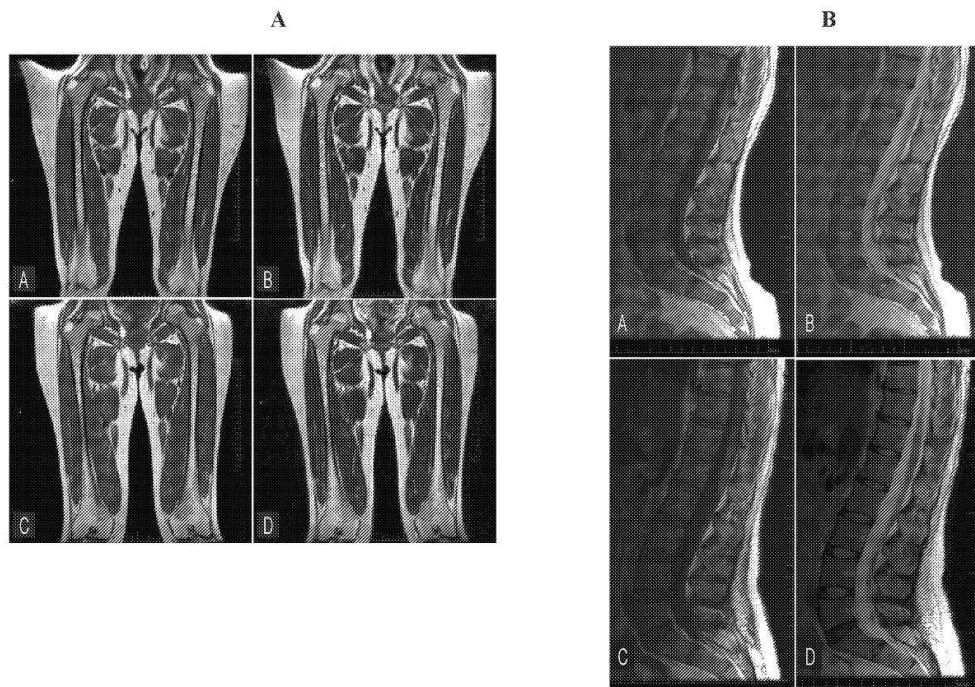
도면1



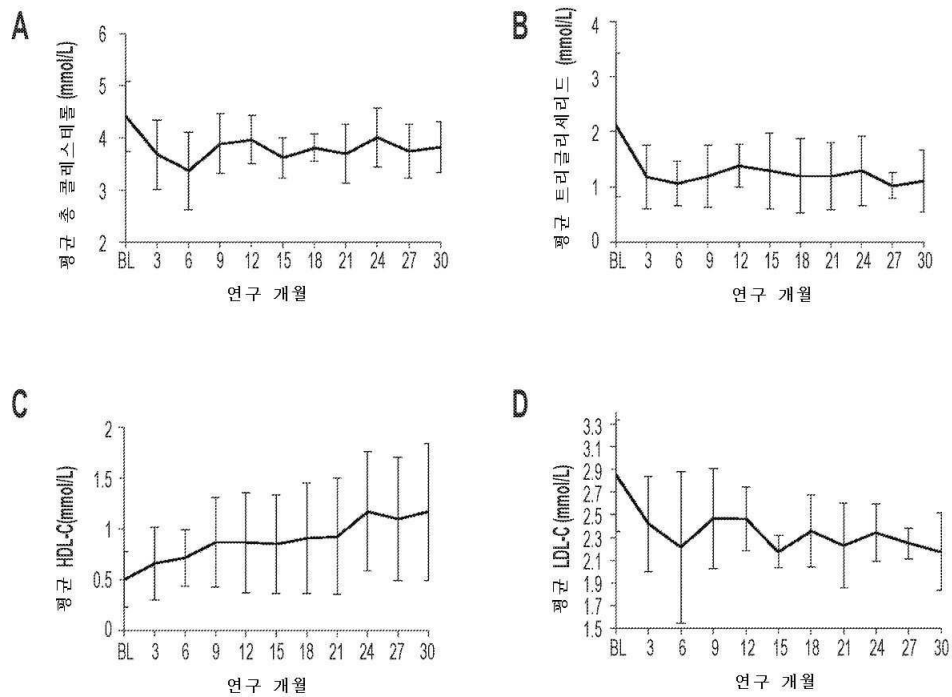
도면2



도면3



도면4



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI

<120> TREATMENT OF ABNORMAL BONE CONDITIONS IN ACID SPHINGOMYELINASE
DEFICIENCY PATIENTS

<130> 022548.W0047

<140><141><150> EP 17306720.8

<151> 2017-12-07

<150> 62/549,732

<151> 2017-08-24

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 627

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1

Met Ala Arg Tyr Gly Ala Ser Leu Arg Gln Ser Cys Pro Arg Ser Gly

1 5 10 15
Arg Glu Gln Gly Gln Asp Gly Thr Ala Gly Ala Pro Gly Leu Leu Trp
20 25 30
Met Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ser Asp Ser
35 40 45
Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly
50 55 60
His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe

65 70 75 80
Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala
85 90 95
Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser
100 105 110
Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val
115 120 125
Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp

130 135 140
Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly
145 150 155 160
Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu
165 170 175
Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro
180 185 190
Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp

195 200 205
His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys
210 215 220
Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly

225 230 235 240
 Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu
 245 250 255
 Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr

 260 265 270
 Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln
 275 280 285
 Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe
 290 295 300
 Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr
 305 310 315 320
 Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser

 325 330 335
 Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro
 340 345 350
 Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser
 355 360 365
 Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser
 370 375 380
 Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln

 385 390 395 400
 Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp
 405 410 415
 Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser
 420 425 430
 Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu
 435 440 445
 Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe

 450 455 460
 Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala
 465 470 475 480

Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr
485 490 495

Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His
500 505 510

Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile
515 520 525

Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro
530 535 540

Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly
545 550 555 560

Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His
565 570 575

Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys

580 585 590

Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu
595 600 605

Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro
610 615 620

Leu Phe Cys

625

<210> 2

<211> 570

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 2

His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val

1 5 10 15

Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile

20 25 30

Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro
 35 40 45
 Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu
 50 55 60

 Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu
 65 70 75 80
 Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu
 85 90 95
 Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe
 100 105 110
 Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys
 115 120 125

 Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe
 130 135 140
 Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160
 Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro
 165 170 175
 Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp
 180 185 190

 Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala
 195 200 205
 Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp
 210 215 220
 Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val
 225 230 235 240
 Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala
 245 250 255

 Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe
 260 265 270
 Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys

275 280 285
 Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile
 290 295 300
 Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser
 305 310 315 320

 Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn
 325 330 335
 Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln
 340 345 350
 Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro
 355 360 365
 Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val
 370 375 380

 Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His
 385 390 395 400
 Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro
 405 410 415
 Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu
 420 425 430
 Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser
 435 440 445

 Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln
 450 455 460
 Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala
 465 470 475 480
 Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn
 485 490 495
 Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp
 500 505 510

 Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro
 515 520 525

Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser
 530 535 540
 Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala
 545 550 555 560
 Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
 565 570
 <210> 3
 <211> 629
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Pro Arg Tyr Gly Ala Ser Leu Arg Gln Ser Cys Pro Arg Ser Gly
 1 5 10 15
 Arg Glu Gln Gly Gln Asp Gly Thr Ala Gly Ala Pro Gly Leu Leu Trp
 20 25 30
 Met Gly Leu Val Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ser
 35 40 45
 Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro
 50 55 60
 Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp
 65 70 75 80
 Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe
 85 90 95
 Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val
 100 105 110
 Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro
 115 120 125
 Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu
 130 135 140
 Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu
 145 150 155 160
 Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile

	165	170	175
Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro			
	180	185	190
Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His			
	195	200	205
Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro			
	210	215	220
Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly			
225	230	235	240
Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr			
	245	250	255
Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met			
	260	265	270
Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr			
	275	280	285
Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg			
	290	295	300
Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu			
305	310	315	320
Ser Ile Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His			
	325	330	335
Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp			
	340	345	350
Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala			
	355	360	365
Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe			
	370	375	380
Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala			
385	390	395	400
Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg			
	405	410	415

Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu

420 425 430

Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn

435 440 445

Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu

450 455 460

Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe

465 470 475 480

Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg

485 490 495

Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Arg Ser Ser His Val Val Leu

500 505 510

Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly

515 520 525

Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly

530 535 540

Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met

545 550 555 560

Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys

565 570 575

Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr

580 585 590

Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg

595 600 605

His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro

610 615 620

Arg Pro Leu Phe Cys

625

<210> 4

<211> 629

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Pro Arg Tyr Gly Ala Ser Leu Arg Gln Ser Cys Pro Arg Ser Gly

1 5 10 15

Arg Glu Gln Gly Gln Asp Gly Thr Ala Gly Ala Pro Gly Leu Leu Trp

20 25 30

Met Gly Leu Val Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Ser

35 40 45

Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro

50 55 60

Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp

65 70 75 80

Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe

85 90 95

Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val

100 105 110

Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro

115 120 125

Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu

130 135 140

Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu

145 150 155 160

Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile

165 170 175

Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro

180 185 190

Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His

195 200 205

Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro

210 215 220

Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly

225 230 235 240

Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr
245 250 255
Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met
260 265 270
Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr
275 280 285
Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg
290 295 300
Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu
305 310 315 320
Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His
325 330 335
Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp
340 345 350
Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala
355 360 365
Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe
370 375 380
Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala
385 390 395 400
Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg
405 410 415
Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu
420 425 430
Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn
435 440 445
Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu
450 455 460
Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe
465 470 475 480
Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg

485 490 495
Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu
500 505 510
Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly

515 520 525
Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly
530 535 540
Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met
545 550 555 560
Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys
565 570 575
Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr

580 585 590
Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg
595 600 605
His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro
610 615 620
Arg Pro Leu Phe Cys
625